2015年6月改訂(第2版)　　日本標準商品分類番号876399

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

遺伝子組換え型インターフェロンβ-1a製剤　薬価基準収載

アボネックス®筋注30μgペン

AVONEX® IM Injection PEN™

インターフェロン ベータ-1a(遺伝子組換え)筋注用液状製剤

生物由来製品　劇薬・処方せん医薬品　注意一医師等の処方せんにより使用すること

剤形	筋注用液状製剤
製剤の規制区分	生物由来製品　劇薬・処方せん医薬品 (注意-医師等の処方せんにより使用すること)
規格・含量	1本(0.5mL)中にインターフェロン　ベータ-1a (遺伝子組換え)30μg含有
一般名	和名:インターフェロン　ベータ-1a(遺伝子組換え)(JAN) 洋名:Interferon Beta-1a(Genetical Recombination)(JAN)
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日:2013年12月4日　承認 薬価基準収載年月日:2014年5月30日　収載 発売年月日:2014年6月4日　発売
開発・製造・輸入・ 発売・提携・販売会社名	製造販売元: バイオジェン・ジャパン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	バイオジェン・ジャパン株式会社 くすり相談室 Tel：0120-560-086（フリーダイアル） 受付：午前9：00～午後5：00 （祝祭日、会社休日を除く月曜日から金曜日まで） 医療関係者向けホームページ：www.biogen.co.jp

本IFは2015年6月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページhttp://www.pmda.go.jp/にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要―日本病院薬剤師会―

1．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要項2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e－IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe－IFが提供されることとなった。

最新版のe－IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（http://www.pmda.go.jp/）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e－IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe－IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要項の一部改訂を行いIF記載要項2013として公表する運びとなった。

2．IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

［IF の様式］

① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

［IF の作成］

① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。

③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

［IF の発行］

① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

３．IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

（2013 年 4 月改訂）

目　次

Ⅴ．治療に関する項目

Ⅵ．薬効薬理に関する項目

Ⅶ．薬物動態に関する項目

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目

Ⅸ．非臨床試験に関する項目

Ⅹ．管理的事項に関する項目

ＸⅠ．文　献

ＸⅡ．参考資料

ＸⅢ．備考

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

アボネックス®は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて産生されたインターフェロン ベータ（IFNβ）-1a 製剤である。

IFNβの多発性硬化症治療薬としての研究は、中枢神経系に対するウイルスによる侵襲が本疾患の病因でありうるとの考えによって開始された。まず 1981 年に Jacobs らにより、多発性硬化症患者への天然型 IFNβの髄腔内投与による本疾患再発の減少が報告された。その後、ウイルス感染が本疾患の再発を誘発し、臨床経過にも大きく影響を及ぼす可能性があると報告されたことにより、IFNβの研究が更に推進された。そして 1993 年には大腸菌を用いて産生された遺伝子組換え型 IFNβ-1b が、米国で初めて多発性硬化症の再発予防薬として承認された。

一方、IFNβ-1a（米国商品名 AVONEX®）については、Jacobs らと米国 Biogen Idec 社の共同研究が実施された。米国では 1988 年に再発型多発性硬化症患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験が、また 1990 年から第Ⅲ相臨床試験が実施され、IFNβ-1a が身体機能障害の持続的悪化を遅延し、再発率を減少させることが示された。この結果、IFNβ-1a は再発型多発性硬化症を適応症として 1996 年 5 月に米国で、1997 年 3 月に欧州連合（EU）でそれぞれ承認された。さらに、承認後の臨床試験の結果に基づき、「初発の脱髄性症状を伴い臨床的診断可能な多発性硬化症へ移行するリスクの高い患者」を新たな適応症として追加することが、2002 年 5 月に EU で、2003 年 1 月に米国でそれぞれ承認された。

本邦においては、1998 年にジェンザイム・ジャパン社が開発に着手し、1999 年に希少疾病用医薬品の指定を受け、2000 年より再発型多発性硬化症患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験を実施した。その結果、日本人においても本剤の有用性が確認できたため、海外及び国内臨床試験の成績をもって 2003 年 6 月に承認申請を行い、2006 年 7 月に「多発性硬化症の再発予防」を効能・効果として「アボネックス筋注用シリンジ 30μg」が承認された。

この間、2005 年 7 月より米国 Biogen Idec 社の日本法人であるバイオジェン・アイデック・ジャパン社が本剤の開発に参画し、2006 年 9 月にジェンザイム・ジャパン社より、本剤の製造販売承認を承継した。

また、「アボネックス筋注用シリンジ 30μg」の代替注射方法を患者に提供するために、アボネックス筋注用シリンジ 30μg がセットされたペン型注入器「アボネックス筋注 30μg ペン」の承認申請を 2012 年 7 月に行い、2013 年 12 月に承認された。

２．製品の治療学的・製剤学的特徴

(1) 遺伝子組換え型インターフェロン ベータ（IFNβ）-1a 製剤である。

・天然型ヒト IFNβと同一のアミノ酸配列で、天然型と同様に糖鎖を有する。

・中和抗体産生率は 1～7%と、長期間安定した有効性が期待される（外国人データ）[1～5]。

・ヒト血清アルブミンを含まないため、未知のウイルス等による感染のリスクが低減されている。

(2) 脳 MRI で検出される多発性硬化症の病巣の拡大を抑制する[1)、6)、7)]。

・活動性病巣を示すガドリニウム増強病巣の数を減少させ、新たな発現も抑制した。

(3) 多発性硬化症の再発を予防する[1)、6)、7)]。

・年間再発率及び年間静注ステロイド治療回数を減少させた。

(4)「アボネックス筋注用シリンジ 30μg」が内蔵された、使い切りの自動注入器である。

・ボタンを押すと、安全に注射ができる。

・注射する際に注射針が見えないため、不安感が軽減される。

(5) 国内臨床試験において 25 例中 25 例（100%）に副作用が認められた。

・国内臨床試験における主な副作用は、インフルエンザ様症状 20 例（80%）、発熱 11 例（44%）及び頭痛 7 例（28%）であった（アボネックス筋注用シリンジ 30μg 承認時）。

・海外臨床試験 2 試験において安全性評価対象 351 例中 347 例（99%）に有害事象が認められた。主な有害事象※は頭痛 204 例（58%）、インフルエンザ様症状 172 例(49%)、筋痛 103 例(29%)、無力症 84 例(24%)、疼痛 80 例(23%)、悪心 82 例（23%）及び発熱 69 例（20%）であった（アボネックス筋注用シリンジ 30μg 承認時）。

※プラセボ群より 2%以上高い頻度で発生した有害事象

・なお、重大な副作用として、うつ病及び自殺企図、アナフィラキシー様症状、白血球減少、血小板減少、汎血球減少、てんかん等のけいれん性疾患（てんかん発作又はけいれん発作）、心疾患、自己免疫障害、重篤な肝障害、間質性肺炎、敗血症、甲状腺機能異常（甲状腺機能亢進症又は甲状腺機能低下症）、注射部位壊死があらわれることがある。

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

(1) 和名： アボネックス®筋注30μgペン

(2) 洋名： Avonex® IM Injection Pen

(3) 名称の由来： 特になし

２．一般名

(1) 和名（命名法）： インターフェロン ベータ-1a（遺伝子組換え）(JAN)

(2) 洋名（命名法）： Interferon Beta-1a (Genetical Recombination) (JAN)

(3) ステム： 該当しない

３．構造式又は示性式

166個のアミノ酸からなる糖蛋白質

天然型配列番号の31番目と141番目のシステイン間にジスルフィド結合、

80番目のアスパラギン間にN結合型糖鎖が存在する。

インターフェロン ベータ-1aのアミノ酸構造

（N末端）

Met-Ser-Tyr-Asn-Leu-Leu-Gly-Phe-Leu-Gln^{10}-Arg-Ser-Ser-Asn-Phe-Gln-Cys-Gln-Lys-Leu^{20}

-Leu-Trp-Gln-Leu-Asn-Gly-Arg-Leu-Glu-Tyr^{30}-Cys-Leu-Lys-Asp-Arg-Met-Asn-Phe-Asp-Ile^{40}

-Pro-Glu-Glu-Ile-Lys-Gln-Leu-Gln-Gln-Phe^{50}-Gln-Lys-Glu-Asp-Ala-Ala-Leu-Thr-Ile-Tyr^{60}

-Glu-Met-Leu-Gln-Asn-Ile-Phe-Ala-Ile-Phe^{70}-Arg-Gln-Asp-Ser-Ser-Ser-Thr-Gly-Trp-**Asn^{80}**

-Glu-Thr-Ile-Val-Glu-Asn-Leu-Leu-Ala-Asn^{90}-Val-Tyr-His-Gln-Ile-Asn-His-Leu-Lys-Thr^{100}

-Val-Leu-Glu-Glu-Lys-Leu-Glu-Lys-Glu-Asp^{110}-Phe-Thr-Arg-Gly-Lys-Leu-Met-Ser-Ser-Leu^{120}

-His-Leu-Lys-Arg-Tyr-Tyr-Gly-Arg-Ile-Leu^{130}-His-Tyr-Leu-Lys-Ala-Lys-Glu-Tyr-Ser-His^{140}

-Cys-Ala-Trp-Thr-Ile-Val-Arg-Val-Glu-Ile^{150}-Leu-Arg-Asn-Phe-Tyr-Phe-Ile-Asn-Arg-Leu^{160}

-Thr-Gly-Tyr-Leu-Arg-Asn^{166}

（C末端）

Asn：糖鎖結合部位

Cys：ジスルフィド結合位置

４．分子式及び分子量

分子式：$C_{908}H_{1408}N_{246}O_{252}S_7$

分子量：約 25,300（糖鎖を含めた実測値）

５．化学名（命名法）

［英名］

Glycoprotein containing 166 amino acid residues produced from Chinese Hamster Ovary (CHO) cells by expressing the gene for human interferon beta derived from human leukocyte strain (K-562)

［日本名］

ヒト白血球細胞株（K-562）由来のインターフェロン ベータの遺伝子の発現によりチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞で産生される 166 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質

６．慣用名、別名、略号、記号番号

略号：IFNβ-1a

７．CAS 登録番号

145258-61-3

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

(1) 外観・性状：無色澄明な溶液、pH：7.1～7.4

(2) 溶解性：該当しない

(3) 吸湿性：該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数：該当資料なし

(6) 分配係数：該当資料なし

(7) その他の主な示性値：等電点（pI）：7.3～8.5

２．有効成分の各種条件下における安定性

インターフェロン ベータ-1a の安定性

<table>
<tr><th></th><th>保存条件</th><th>保存形態</th><th>保存期間</th><th>試験結果</th></tr>
<tr><td>長期保存試験</td><td>－70±10℃</td><td rowspan="2">スクリューキャップ付テフロン製容器</td><td>36ヵ月間</td><td>規格に適合した。</td></tr>
<tr><td>加速試験</td><td>5±3℃</td><td>6ヵ月間</td><td>規格に適合した。</td></tr>
</table>

３．有効成分の確認試験法

分子量　　　　　：SDS-PAGE により測定する。

ペプチドマップ：液体クロマトグラフ法により確認する。

糖鎖構造　　　　：蛍光標識糖鎖液体クロマトグラフ法により確認する。

４．有効成分の定量法

蛋白質含量：紫外可視吸光度測定法により原液の 278nm、320nm、380nm における吸光度を測定し、蛋白質濃度を求める。

比活性　　：CPE 測定法により原液の 10,000IU 希釈試料における抗ウイルス活性を測定し、比活性を求める。

Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

1) 剤形の区別：溶液

2) 規格：30μg/0.5mL 1本

3) 性状：無色澄明な液剤

4) 製剤の特徴的外観、デバイス及び製剤化の工夫：アボネックス筋注用シリンジ30μgを内蔵した使い切りのペン型自動注入器

(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

1) 溶液のpH：4.5～5.1

2) 溶液の浸透圧比：約1（生理食塩液に対する比）

3) 粘度、比重、安定なpH域等：該当資料なし

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

２．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1本（0.5mL）中にインターフェロン ベータ-1a（遺伝子組換え）30μgを含有する。

(2) 添加物

1本（0.5mL）中に、酢酸ナトリウム水和物0.79mg、氷酢酸0.25mg、L-アルギニン塩酸塩15.8mg、ポリソルベート20 0.025mgを含有する。

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

特になし

３．注射剤の調製法

該当しない

４．懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

５．製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	5±3℃ なりゆき湿度	ルアーロック型シリンジ*1 プラスチックトレイ包装*3	3、6、9、12、18、24ヵ月間	24ヵ月間保存後まで規格に適合した。
加速試験	25±2℃ 60±5%RH	ルアーロック型シリンジ*1 プラスチックトレイ包装*3	3、6ヵ月間	6ヵ月間保存後まで規格に適合した。
苛酷試験注)（光安定性）	25±2℃ なりゆき湿度 総照度*4：127万Lux・hr 総近紫外放射*5：204W・hr/m²	ルアースリップ型シリンジ*2 プラスチックトレイ包装*3	白色蛍光ランプ：118時間 UVランプ：24時間	経時変化は認められず安定であった。
		ルアースリップ型シリンジ*2 包装なし		酸化メチオニンが規格外となった。

注）参考：ルアースリップ型シリンジ（旧シリンジ）での試験成績
＊1：2009年5月承認
＊2：2006年7月承認（旧シリンジ）
＊3：変性テレフタル酸ポリエチレングリコール（PETG）のトレイにポリエチレン（PE）の蓋を熱溶着
＊4：白色蛍光ランプ(400～750 nm)
＊5：UVランプ(320～400 nm)

６．溶解後の安定性

該当しない

７．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

８．生物学的試験法（力価試験）

細胞変性効果（CPE）を応用して抗ウイルス活性を測定し、ヒト天然型インターフェロン ベータ WHO二次標準品により国際単位に換算する。

９．製剤中の有効成分の確認試験法

たん白質含量：液体クロマトグラフ法により確認する。

10. 製剤中の有効成分の定量法

たん白質含量：液体クロマトグラフ法によりたん白質濃度を求める。

11. 力価

「８．生物学的試験法」参照

12. 混入する可能性のある夾雑物

原薬に由来する成分で、インターフェロン ベータ-1a の凝集体、不完全糖鎖結合型及び糖鎖未結合型のインターフェロン ベータ-1a が認められる。ただし、製剤化によるこれらの増加傾向は認められなかった。

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

本剤はアボネックス筋注用シリンジ 30μg を内蔵したペン型注入器である。

〔シリンジ〕

シリンジ：ホウケイ酸ガラス

シリンジプランジャーロッド：ポリオキシメチレン

先端ゴムキャップ：スチレン-ブタジエンゴム

ゴムストッパー：臭化ブチルゴム

開封防止付キャップ固定部位：ポリカーボネート/ポリエチレン

〔ペン型自動注入器の本体〕

ABS 樹脂（アクリロニトリル ブタジエン スチレン共重合合成樹脂）

14. その他

特になし

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

多発性硬化症の再発予防

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

進行型多発性硬化症に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

<理由>

国内臨床試験において、試験に参加した全症例（25 例）が再発型多発性硬化症患者であった。進行型多発性硬化症患者への投与は行われず、十分な評価が確立していない。

２．用法及び用量

通常、成人にはインターフェロン ベータ-1a（遺伝子組換え）として 1 回 30μg を週一回筋肉内投与する。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

1. 投与部位は大腿上部外側とすること
2. 注射部位反応（発赤、発疹等）が報告されているので、投与ごとに注射部位を変えること

<理由>

1. 海外において、本剤の投与時に注射針が骨まで到達した事象が報告されており、皮下脂肪が多い部位での投与が望ましい。
2. インターフェロン ベータ - 1a 製剤の投与により、注射部位反応が報告されている。同じ部位に投与を続けると、注射部位反応が増悪する可能性がある。

３．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ（2009 年 4 月以降承認品目）

該当しない

(2) 臨床効果[6)]

国内において、日本人再発型多発性硬化症患者（25 例）を対象とし、非盲検非対照試験を実施した。インターフェロン ベータ（IFNβ）‐1a 30μg を週 1 回 24 週間筋肉内投与し、治療前（－12、－8、－4 及び 0 週）と治療後半期（12、16、20 及び 24 週）において、それぞれ 4 回の脳 MRI 検査を実施し、平均ガドリニウム（Gd）増強病巣数を比較した結果、有効性解析対象症例（23 例）において 5.9 個から 2.8 個へ有意に減少した（p＝0.0012）。また、IFNβ‐1a の投与により、血清中のネオプテリンが誘導された。

統計量	治療前	治療後半期	変化率(%)	p値
症例数[※1]	23	23		
平均値±標準偏差(個)	5.9±7.0[※2]	2.8±7.2[※3]	−70.3	0.0012[※4]
中央値[範囲](個)	2.5[0.5～27.8]	0.3[0.0～32.3]	−83.3[−100～63.1]	<0.0001[※5]

※1：有効性解析対象症例数
※2：−12、−8、−4及び0週の4時点の平均値±標準偏差
※3：12、16、20及び24週の4時点の平均値±標準偏差
※4：両側Wilcoxon符号付順位和検定
※5：中央値検定

6) Saida T. et al., Mult Scler. 18：1782 (2012)

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験＜外国人のデータ＞[8)]

外国人再発型多発性硬化症患者（5 例）に IFNβ‐1a（7.5、15、30、47.5、90μg）をプラセボと交互に週 1 回 14 週間筋肉内投与した後に、2 週間プラセボを投与した。最初の 16 週間で確認された最大忍容量の 30μg を、続く 75 週間にわたり週 1 回筋肉内反復投与を行った。その結果、有害事象が全例に認められたが重篤なものはなく、有害事象発現による中止例もなかった。また、臨床検査値異常変動が散見されたものの、IFNβ‐1a との関連は認められなかった。
このことより、長期にわたり 30μg を週 1 回筋肉内投与することが可能であると考えられた。

8) 社内資料：海外第Ⅱ相臨床試験（試験 R01-NS26321-01A1）

(4) 探索的試験：用量反応探索試験<外国人のデータ>[5)、8)]

1) 忍容性試験において、外国人再発型多発性硬化症患者に IFNβ‐1a 7.5～90μg を投与した結果、臨床用量として 30μg を週 1 回筋肉内投与する用法・用量が妥当と考えられた[8)]。

試験 デザイン	最大忍容量探索二重盲検試験
対象	外国人再発型多発性硬化症患者 5 例
主な 登録基準	・臨床的に診断確実な多発性硬化症（CDMS）患者 ・年齢：18～45 歳 ・多発性硬化症と診断されて 1 年以上が経過し、過去 3 年間に 2 回以上の再発を有する ・感染、他の全身性疾患、器官系機能障害の兆候がみられない
主な 除外基準	・シクロホスファミド、アザチオプリンもしくは他の免疫抑制剤の投与を受けたことがある患者 ・試験登録前の 4 週間に副腎皮質刺激ホルモン又はステロイドによる治療を受けた患者 ・妊娠中の女性
試験方法	IFNβ‐1a（7.5、15、30、47.5、90μg）をプラセボと交互に週 1 回 14 週間筋肉内投与した後に、2 週間プラセボを投与した。最初の 16 週間で確認された最大忍容量の 30μg を、続く 75 週間にわたり週 1 回筋肉内反復投与を行った。
主要 評価項目	血清中 β_2-MG 濃度
結果	15μg以上の投与により血清中 β_2-MG 濃度がベースラインよりも有意に上昇したが、その平均変化量は 15μg 投与時よりも 30μg 投与時で多かった。30μg 投与時の β_2-MG 濃度の上昇は 4 日間持続し、その後 3 日間は低濃度で推移した。

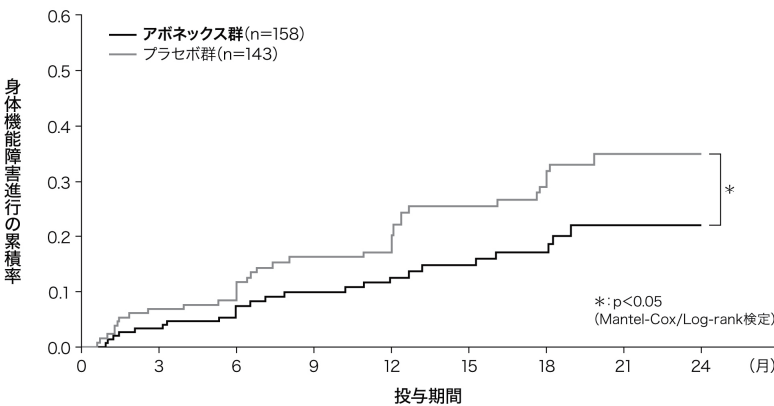
8) 社内資料：海外第Ⅱ相臨床試験（試験 R01-NS26321-01A1）

2）外国人再発寛解型多発性硬化症患者を対象に、IFNβ‐1a 30μg 又は 60μg を週1回少なくとも 3 年間、最長 4 年間筋肉内投与した結果、IFNβ‐1a 30μg から60μg へ増量することのメリットは認められなかった[5]。

試験デザイン	無作為化二重盲検用量比較試験
対象	外国人再発寛解型多発性硬化症患者 802 例
主な登録基準	・Poser らの診断基準により臨床的又は検査的に診断確実な再発寛解型多発性硬化症患者 ・年齢：18～55 歳 ・試験開始前の 3 年間に 2 回以上の再発を有する ・拡張身体機能障害評価スケール（EDSS）スコア 2.0～5.5 ・試験参加時に症状が安定している
主な除外基準	・進行型多発性硬化症 ・妊娠中又は授乳中の女性 ・管理不十分なてんかん、あるいは自殺企図のある患者 ・無作為化前の 3 ヵ月間に重症うつ病エピソードがあった患者 ・無作為化前の 3 ヵ月間に他の IFN 製剤、治験用医薬品、長期にわたる免疫抑制剤やステロイドによる治療を受けた患者
試験方法	無作為化二重盲検法にて IFNβ‐1a 30μg 又は 60μg を週 1 回筋肉内投与した。投与期間は少なくとも 3 年間、最長 4 年間とした。
主要評価項目	身体機能障害の持続的進行開始までの時間〔ベースライン時の EDSS スコアから 1.0 ポイント以上悪化（ベースライン時の EDSS スコアが 5.0 以上の場合は 0.5 ポイント以上の悪化)〕
結果	身体機能障害の持続的進行開始までの時間及び脳 MRI 検査における Gd 増強病巣数において、両群間で差は認められなかった。また、有害事象発現率、事象の種類及び程度についても両群間で同様であり、IFNβ‐1a 30μg から 60μg へ増量することのメリットは認められなかった。

5）Clanet M. et al., Neurology. 59: 1507 (2002)

注）本剤の「多発性硬化症の再発予防」に対して承認されている用法・用量は「通常、成人にはインターフェロン ベータ-1a（遺伝子組換え）として 1 回 30μg を週一回筋肉内投与する。」である。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験＜外国人のデータ＞[1)、7)、9～11)]

①再発型多発性硬化症患者を対象とした試験

試験デザイン	無作為化、プラセボ対照、二重盲検比較試験	
対象	外国人の再発寛解型多発性硬化症又は進行再発型多発性硬化症患者301例	
主な登録基準	・Poserらの診断基準により臨床的又は検査的に診断確実な再発寛解型多発性硬化症又は進行再発型多発性硬化症患者 ・年齢：18～55歳 ・試験開始前の3年間に2回以上の再発を有する患者 ・拡張身体機能障害評価スケール（EDSS）スコア1.0～3.5 ・試験参加前2ヵ月間に再発が認められない	
主な除外基準	・免疫抑制剤又はIFNβ製剤による治療歴がある患者 ・試験参加前の2ヵ月間に副腎皮質刺激ホルモン又はコルチコステロイドによる治療を受けた患者 ・感染症、特定治療が必要な重篤疾患、又は器官系に機能障害を与える重篤疾患の併発 ・慢性進行型多発性硬化症 ・妊娠中又は授乳中の女性患者	
試験方法	無作為化二重盲検法にてIFNβ－1a 30μg又はプラセボを週1回、最長2年間筋肉内投与した。	
主要評価項目	身体機能障害の持続的進行開始までの時間（ベースライン時のEDSSスコアから1.0ポイント以上悪化が6ヵ月以上持続した場合）	
副次評価項目	脳MRI検査によるガドリニウム（Gd）増強病巣数及びGd増強病巣容積、年間再発率、年間静注ステロイド治療回数等	
結果	有効性	Kaplan-Meier生存曲線から、身体機能障害の持続的進行開始までの期間は、プラセボ群と比較しIFNβ－1a群で有意に長かった。投与開始後2年以内に身体機能障害の持続的進行が開始する割合は、プラセボ群34.9%、IFNβ－1a群21.9%と推定された。

結果

有効性

また、年間再発率もプラセボ群（0.90 回/例）と比較し IFNβ－1a 群（0.61 回/例）で有意に低かった。

さらに、脳 MRI 検査におけるガドリニウム（Gd）増強病巣数及び Gd 増強病巣の容積は、プラセボ群と比較し IFNβ－1a 群で有意に低かった。

Gd増強病巣数の変化

	投与開始前		投与開始1年後		投与開始2年後	
	プラセボ群	アボネックス群	プラセボ群	アボネックス群	プラセボ群	アボネックス群
症例数	132	141	123	134	82	83
平均値(個)	2.32	3.17	1.59	1.04	1.65	0.80
標準誤差(個)	0.37	0.62	0.31	0.28	0.48	0.22
p値※	0.821		0.024		0.051	
中央値[範囲](個)	1[0～23]	1[0～56]	0[0～22]	0[0～28]	0[0～34]	0[0～13]

※：Mann-Whitney順位和検定

安全性

因果関係を問わない有害事象は、IFNβ－1a 群の安全性評価対象 158 例中 158 例（100％）に、プラセボ群の安全性評価対象 143 例中 141 例（99％）に認められた。IFNβ－1a 群における主な有害事象は、頭痛 106 例（67％）、インフルエンザ様症状 96 例（61％）、感冒症状 87 例（55％）、筋痛 53 例（34％）、悪心 49 例（31％）、上気道感染 49 例（31％）であった。プラセボ群と比較し、有意に発現率が高かった有害事象は、インフルエンザ様症状（p＜0.001）、筋痛（p＜0.001）、発熱（37 例、23％；p＝0.017）、悪寒（33 例、21％；p＝0.001）であった（いずれも Fisher の直接確率計算法）。

7）Jacobs L.D. et al., Ann Neurol. 39：285（1996）

9）Rudick R.A. et al., Neurology. 49：358（1997）

10）社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（試験 NS26321）

②早期多発性硬化症患者を対象とした試験

試験 デザイン	無作為化、プラセボ対照、二重盲検比較試験
対象	外国人の早期多発性硬化症患者 383 例
主な 登録基準	・初発の脱髄症状が認められた患者 ・年齢：18～50 歳 ・静注コルチコステロイド治療開始前 14 日間以内に神経症状の発症が認められた患者 ・脳 MRI 検査にて異常が認められる患者
主な 除外基準	・神経学的事象と考えられる視神経炎又は神経症状の既往がある患者 ・完全横断性脊髄炎を発症している患者 ・妊娠中又は授乳中の女性患者 ・無作為化前の 3 ヵ月以内にけいれんの既往がある患者 ・無作為化前の 3 ヵ月以内に自殺傾向又は重度のうつ病の既往がある患者
試験方法	無作為化二重盲検法にて IFNβ－1a 30μg 又はプラセボを週 1 回、最長 3 年間筋肉内投与した。
主要 評価項目	臨床的に診断確実な多発性硬化症（CDMS）が発症するまでの時間（新たな神経症状が発現して、それが 48 時間以上持続し、神経学的検査において客観的な徴候が認められるまでの期間）
副次 評価項目	脳 MRI 検査によるガドリニウム（Gd）増強病巣数及び Gd 増強病巣容積、新規又は拡大した T_2 病巣数、T_2 病巣容積等
結果	有効性 Kaplan-Meier 生存曲線から、CDMS 発症までの期間は、プラセボ群と比較し IFNβ－1a 群で有意に長く（ハザード比 0.56）、投与開始 2 年以内に臨床的に診断確実な多発性硬化症が発症する割合は、プラセボ群で 38.6％、IFNβ－1a 群で 21.1％と推定された。 また、脳 MRI 検査におけるガドリニウム（Gd）病巣数及び Gd 増強病巣容積は、プラセボ群と比較し IFNβ－1a 群で有意に低かった。さらに、新規又は拡大 T_2 病巣数及び T_2 病巣容積は、プラセボ群と比較し IFNβ－1a 群で有意に少なかった。

結果

有効性

Gd増強病巣数の変化

投与群	投与開始前		投与開始6ヵ月後		投与開始12ヵ月後		投与開始18ヵ月後	
	プラセボ群	アボネックス群	プラセボ群	アボネックス群	プラセボ群	アボネックス群	プラセボ群	アボネックス群
症例数	179	183	152	165	124	147	114	134
平均値(個)	0.6	0.7	1.49	0.87	1.63	0.73	1.36	0.45
標準誤差(個)	1.39※1	1.29※1	0.25	0.18	0.34	0.17	0.34	0.13
p値※2	NS		0.034		0.019		<0.001	
中央値[範囲](個)	0 [0~12]	0 [0~7]	0 [0~23]	0 [0~16]	0 [0~27]	0 [0~20]	0 [0~33]	0 [0~13]

※1:標準偏差
※2:Mann-Whitney順位和検定

安全性

因果関係を問わない有害事象は、IFNβ－1a 群の安全性評価対象 193 例中 189 例（98%）に、プラセボ群の安全性評価対象 190 例中 182 例（96%）に認められた。IFNβ－1a 群における主な有害事象は、頭痛 98 例（51%）、インフルエンザ様症状 76 例（39%）、無力症 51 例（26%）、筋痛 50 例（26%）、咽頭炎 50 例（26%）、感冒症状 48 例（25%）、疼痛 42 例（22%）であった。プラセボ群と比較し、有意に発現率が高かった有害事象はインフルエンザ様症状(p＜0.001)、発熱(32 例、17%；p＝0.001)、悪寒（32 例、17%；p＜0.001)、うつ病（39 例、20%；p＝0.024）であった（いずれも Fisher の直接確率計算法)。

1）Jacobs L.D. et al., N Engl J Med. 343: 898 (2000)

11）社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（試験 C95-812）

3）安全性試験

該当資料なし

4）患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

＜多発性硬化症：製造販売後臨床試験＞

長期間（2 年間）投与した際の有効性及び安全性を評価するための試験を実施した。

試験の目的	日本人の再発型 MS 患者に本剤を長期間（2 年間）投与した際の有効性及び安全性を評価し、本剤及び類薬の国内外での臨床試験成績と比較する。また、全量からの投与開始時と半量からの投与開始時のインフルエンザ様症状などの有害事象の発現率及び重症度について探索的に比較検討する。
対象症例数	安全性評価対象症例数：100 例 有効性評価対象症例数：100 例
試験方法	多施設共同、非盲検、無作為割付（全量投与開始群（F 群）：50 例、半量投与開始群（H 群）：50 例）、製造販売後臨床試験
主な評価項目	<u>有効性</u> ・年間再発率 ・EDSS スコアの持続的進行開始までの期間
主な結果	<u>有効性</u> 投与 2 年間の年間再発率は 0.371 であり、投与開始前 12 ヵ月間の年間再発率 1.540 に比べ、75.9%低下した。 ベースラインの EDSS スコア（平均値 ± 標準偏差）は 2.12 ± 1.531 であり、投与 24、48、72 及び 104 週後のベースラインからの EDSS スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は各々－0.11 ± 0.935、－0.27 ± 0.889、－0.28 ± 0.991 及び－0.34 ± 0.958 であり、投与 2 年後の Kaplan-Meier 法による持続的進行例の割合の推定値は 0.04 であった。 <u>安全性</u> 安全性解析対象集団 100 例の有害事象及び副作用の発現頻度はいずれも 100%（100/100 例）であった。そのうち重篤な有害事象及び副作用の発現頻度は各々16%（16/100 例）及び 7%（7/100 例）であった。試験中止に至った有害事象及び副作用の発現頻度は各々13%（13/100 例）及び 10%（10/100 例）であった。

主な結果	最も発現頻度の高かった重篤な有害事象及び副作用は、多発性硬化症再発であった。最も発現頻度の高かった有害事象はＦ群及びＨ群共にインフルエンザ様疾患で、いずれの投与群も 92％（46/50 例）で差はなく、また、重症度についても両群間に臨床的に有意な差は認められなかった。本事象については、すべて試験薬との因果関係は否定されなかった。 本試験では、基本語で「インフルエンザ様疾患」、「筋肉痛」、「発熱」、「異常高熱」、「間欠熱（基本語：発熱）」及び「疲労」を「インフルエンザ様症状」と定義し、両群間での違いについて検討を行った。その結果、F 群では初回投与後 2 週以内に 90％の症例にインフルエンザ様症状が発現していたが、H 群では初回投与後 2 週以内の発現頻度は 74％と F 群と比べて低かった。初回投与後 12 週以内では両群共に発現頻度はほぼ同程度であった。 国内外での臨床試験成績と比較 本試験で得られた有効性及び安全性の結果は、本剤の国内外での臨床試験成績と類似しており、これらの試験成績を裏付けるものであった。

12）社内資料：国内第Ⅳ相臨床試験（試験 AVX-JAP-07_21）

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

実施した試験

対象	承認条件	実施した試験
多発性硬化症	多発性硬化症の再発率等を指標とし、長期投与時の有効性及び安全性について検討するための臨床試験を実施し、その結果を報告すること。	製造販売後臨床試験を実施した。本試験で得られた有効性及び安全性の結果は、本剤の国内外での臨床試験成績と類似しており、これらの試験成績を裏付けるものであった。

12）社内資料：国内第Ⅳ相臨床試験（試験 AVX-JAP-07_21）

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

１. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

インターフェロン ベータ
インターフェロン ベータ-1b（遺伝子組換え）

２. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序[13)～15)]

作用部位：中枢神経系

作用機序：多発性硬化症に対するインターフェロン ベータ（IFNβ）の作用機序の全容は解明されていないが、①$CD4^+$T helper type 1（Th1）細胞活性化及び増殖の抑制、②Th1 細胞の血液脳関門（blood-brain barrier：BBB）通過阻止、③Th1 サイトカイン産生の抑制、④抗ウイルス作用を示すことにより、多発性硬化症に対する作用を発揮すると考えられている。

①Th1 細胞活性化及び増殖の抑制[13)、16)～18)]

Th1 細胞はマクロファージやミクログリアなどの抗原提示細胞上の MHC クラスⅡ抗原に結合したペプチド抗原を認識し、活性化する。また抗原提示細胞が産生する IL-12 は Th1 細胞の分化誘導に必須なサイトカインである。IFNβは MHC クラスⅡ抗原の発現及び IL-12 の産生を抑制することにより Th1 細胞の活性化及び増殖を抑制する。

②Th1 細胞の BBB 通過阻止[16)、19)、20)]

Th1 細胞が中枢神経系に侵入するためには Th1 細胞上の接着分子（very late antigen-4：VLA-4）と血管内皮細胞上のリガンド（vascular cell adhesion molecule-1:VCAM-1）との結合が重要であると考えられている。IFNβは VLA-4 の発現レベルを低下させ、VCAM-1 を分離遊出させて Th1 細胞の血管内皮への接着を抑制する。また、Th1 細胞による BBB 基底膜細胞外基質分解酵素(matrix metalloproteinase-9：MMP-9）の産生を抑制し、Th1 細胞が BBB を通過するのを阻止する。

③Th1 サイトカイン産生の抑制[18)、21)]

活性化 Th1 細胞はインターフェロン ガンマ（IFNγ）、TNF などの Th1 サイトカインを産生する。IFNγは MHC クラスⅡ抗原提示の増強や B 細胞の分化・増殖などに関わる因子であり、TNF は炎症増強因子である。IFNβは Th1 サイトカイン産生を抑制し、その結果、細胞障害性マクロファージの活性化を抑制する。また、IFNβは抗炎症性サイトカインである IL-10 の産生を誘導する。

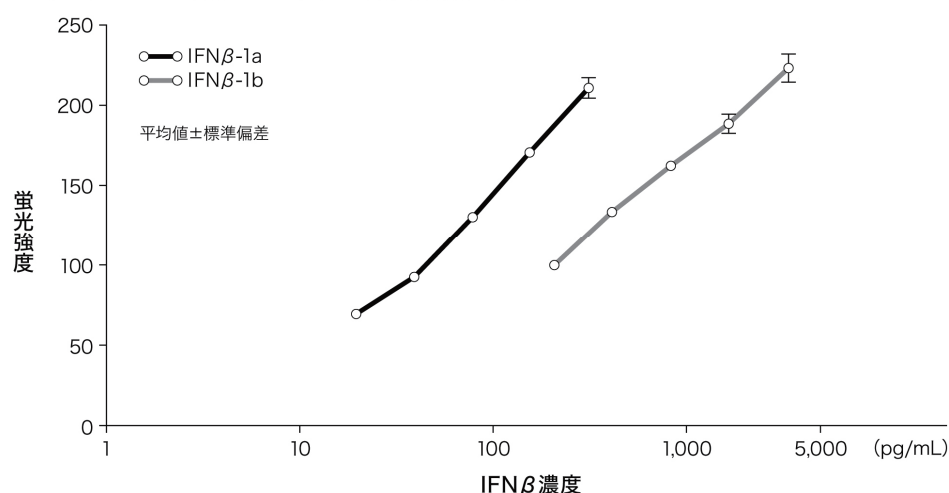
④抗ウイルス作用[16)、22)、23)]

ウイルス感染は多発性硬化症の発症や再発の契機となることがあり、多発性硬化症の臨床経過に大きな影響を及ぼす可能性がある。IFNβは抗ウイルス作用を発現する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績[24)]

①免疫調節作用：MHC クラスⅠ抗原発現（*in vitro*）

IFNβ-1a と IFNβ-1b の免疫調節作用を A549 細胞（ヒト肺がん細胞株）上の MHC クラスⅠ抗原の発現誘導に対する影響により評価した。A549 細胞に各濃度の IFNβを添加して 2 日間培養した後、細胞を回収し、MHC クラスⅠ細胞表面抗原の発現を間接的 FACS 解析法により分析した(6 回測定)。その結果、IFNβ-1a は IFNβ-1b よりも低い濃度で MHC クラスⅠ抗原の発現を誘導した。

IFNβによるA549細胞のMHCクラスⅠ抗原発現誘導作用

②抗ウイルス活性：細胞変性効果（CPE）測定（*in vitro*）

IFNβ-1a と IFNβ-1b の抗ウイルス作用を評価するため、細胞変性効果(CPE)を測定した。A549 細胞（ヒト肺がん細胞株）に IFNβを加えて 15～20 時間培養した後、脳心筋炎ウイルスを接種し、30 時間後の細胞生存率を細胞変性効果（CPE）測定法を用いて測定した。その結果、IFNβ-1a と IFNβ-1b の比活性はそれぞれ 217.0MIU/mg 及び 9.7MIU/mg であり、IFNβ-1a の比活性は IFNβ-1b よりも約 22 倍高かった。

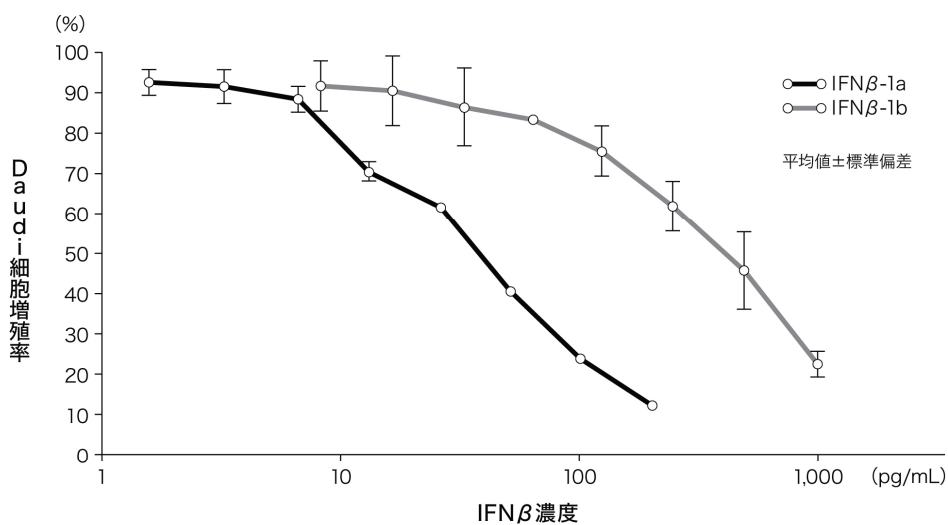
抗ウイルス作用

IFNβ	活性(MIU/mL)	濃度(μg/mL)※	比活性(MIU/mg)
IFNβ-1a	6.5	30	217
IFNβ-1b	2.9	300	9.7

※：μg/mLはバイアルに記載されているIFNβ量を用いて推定した。IFNβ-1aの場合、この値は酵素免疫測定法(ELISA)により確認した。

③**細胞増殖抑制作用：Daudi 細胞の増殖（*in vitro*）**

IFNβ-1a と IFNβ-1b の細胞増殖抑制作用を Daudi 細胞（ヒト B リンパ腫細胞株）を用いて測定した。Daudi 細胞に IFNβを加えて 2 日間培養した後、培養系に ^{3}H-チミジン 1μCi を加えて 6 時間培養して標識し、液体シンチレーション計数法によりチミジンの量を測定した。その結果、IFNβ-1a と IFNβ-1b の細胞増殖抑制作用の IC_{50} はそれぞれ 35.4pg/mL（7.08IU/mL）及び 357.4pg/mL（71.48IU/mL）であり、IFNβ-1a では IFNβ-1b よりも約 10 倍高かった。

Daudi 細胞に対するIFNβの細胞増殖抑制作用

被験物質	IC_{50}(pg/mL)
IFNβ-1a	35.4
IFNβ-1b	357.4

IFNβ-1a　5μg=1.0MIU(5pg=1.0IU)
IC_{50}：50%阻害濃度

（3）作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

１. 血中濃度の推移・測定法

薬物動態学的マーカーとなる血清中インターフェロン ベータ（IFNβ）-1a 濃度は、細胞変性効果測定法（CPE 法）を用いて測定された抗ウイルス活性として示した。IFN の薬力学的マーカーとなる血清中ネオプテリン濃度は放射性免疫測定法又は競合酵素免疫測定法を用いて、血清中β_2-ミクログロブリン（MG）濃度は微粒子酵素免疫学的測定法を用いて、それぞれ測定した。

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間＜外国人のデータ＞[25)]

外国人健康成人 92 例に IFNβ－1a 60μg（12 MIU）[注)]を単回筋肉内投与したときの T_{max} は 13hr であった。

注)30μg では薬物動態評価が可能となる十分な血清中濃度が得られないため、60μg で検討した。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

①健康成人における血清中濃度推移＜外国人のデータ＞[25)]

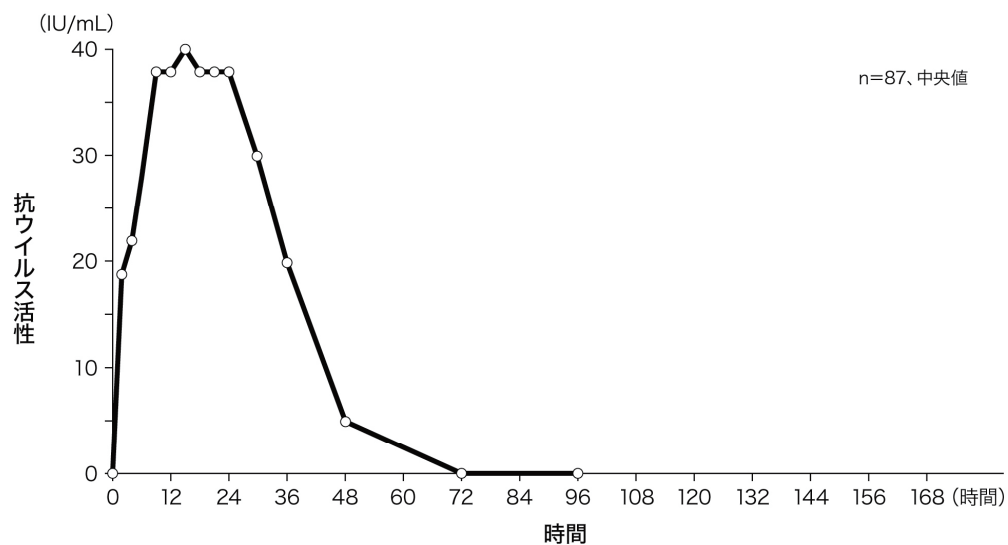
外国人健康成人 92 例に IFNβ－1a 60μg（12 MIU）を単回筋肉内投与したときの抗ウイルス活性および血清中β_2-MG 濃度を測定し、薬物動態学的パラメータ及び薬力学的パラメータを検討した。

抗ウイルス活性の T_{max} は 13.0hr、C_{max} は 71.4IU/mL、AUC_{0-168} は 2,006.9IU･hr/mL であった。

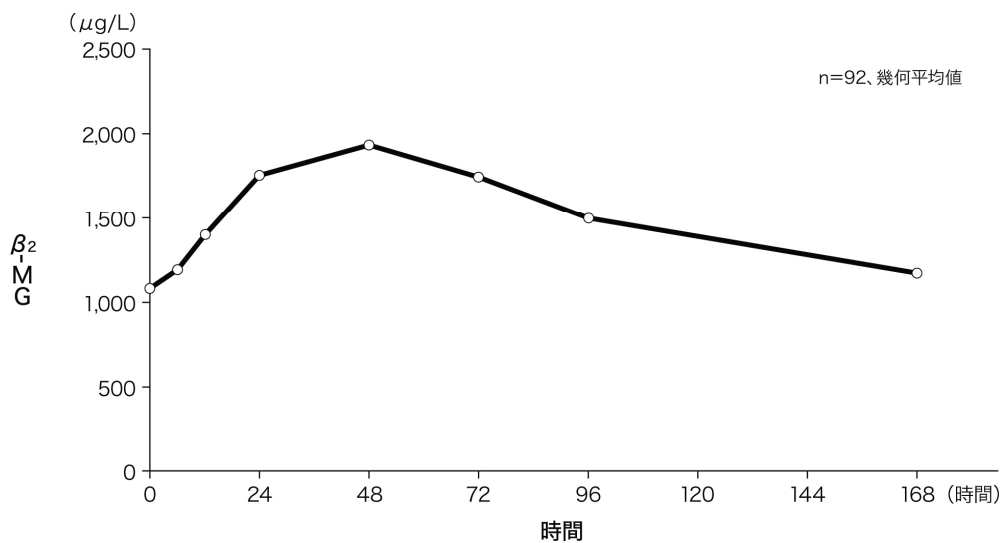
また、血清中β_2-MG の T_{max} は 47.61hr、E_{max} は 860μg/L、$E_{AUC\ (0-168)}$ は 72,230 μg･hr/L であった。

【用法・用量】
通常、成人にはインターフェロン ベータ-1a（遺伝子組換え）として 1 回 30μg を週一回筋肉内投与する。
＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
1.投与部位は大腿上部外側とすること
2.注射部位反応（発赤、発疹等）が報告されているので、投与ごとに注射部位を変えること

血清中INFβ-1a濃度（抗ウイルス活性）の推移及び薬物動態パラメータ

投与量（μg）	症例数	T_{max}(hr)	C_{max}(IU/mL)	AUC_{0-168}(IU･hr/mL)
60	87	13.0	71.4	2,006.9

算術平均値

血清中β_2-MG濃度の推移及び薬力学的パラメータ

投与量（μg）	症例数	T_{max}※1(hr)	E_{max}※2（μg/L）	$E_{AUC(0-168)}$※2（μg･hr/L）
60	92	47.61	860	72,230

※1：ベースライン値を引いた血清中β_2-MG濃度に基づいた算術平均値

※2：被験者および期間に対して調整した分散分析（ANOVA）に基づいて対数値から元の数値に変換した最小二乗平均値

【用法・用量】

通常、成人にはインターフェロン ベータ-1a（遺伝子組換え）として1回30μgを週一回筋肉内投与する。

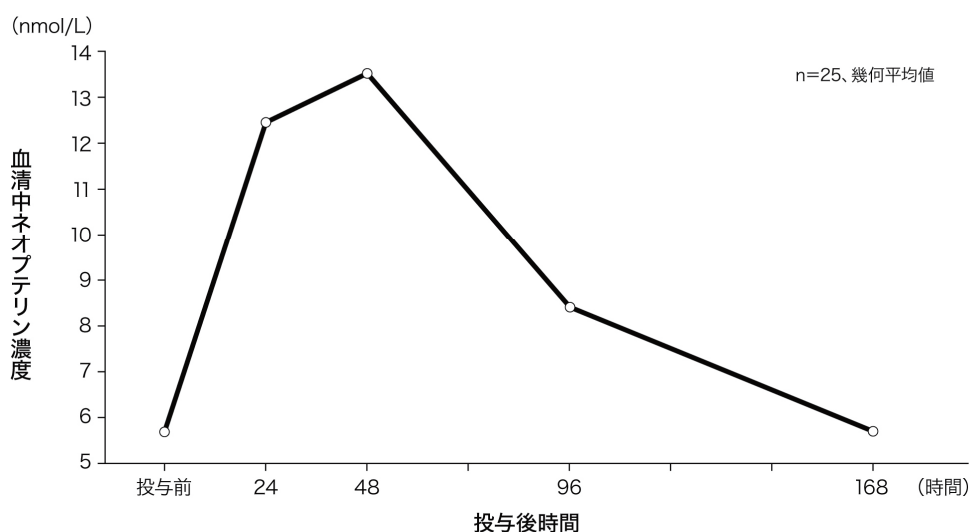
＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1.投与部位は大腿上部外側とすること

2.注射部位反応（発赤、発疹等）が報告されているので、投与ごとに注射部位を変えること

②**多発性硬化症患者における血清中濃度推移** [6)]

日本人多発性硬化症患者 25 例に IFNβ－1a 30μg（6 MIU）を週 1 回、24 週間筋肉内投与し、血清中ネオプテリン濃度（薬力学的マーカー）の推移を検討した。初回投与後の血清中ネオプテリン濃度は全例で投与 24～48 時間後に最高値を示し、T_{max} は 34.53hr、E_{max} は 8.64nmol/L、$E_{AUC\ (0\text{-}168)}$ は 593.09nmol・hr/L であった。また、12 週目及び 24 週目の投与後における血清中ネオプテリン濃度の推移は初回投与後の場合と類似していた。

血清中ネオプテリン濃度の推移及び初回投与後の薬力学的パラメータ

	Tmax(hr)	Emax(nmol/L)※1	EAUC(0-168)(nmol･hr/L)※1
平均値±標準偏差	34.53±11.71	8.64±3.15	593.09±401.90
幾何平均値	―	―	615.86※2
中央値[範囲]	26.75 [21.00～53.75]	8.80 [0.40～16.40]	625.98 [−996.11～1,251.50]

※1：Emax値及びEAUC値は投与前値に対して補正した血清中ネオプテリン濃度に基づく。　n=25
※2：被験者1例におけるEAUC値は負のEAUC値（−996.11）であったため、幾何平均値の計算から除外した。

（4）中毒域

該当資料なし

（5）食事・併用薬の影響

「Ⅷ.　安全性（使用上の注意等）に関する項目　7.　相互作用」の項を参照のこと。

（6）母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

２．薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

＜参考＞[26]

0.17(L/kg/hr)〔雄性ウサギ 3 例、5μg/kg（1.0 MIU/kg）単回静脈内投与〕

(6) 分布容積

＜参考＞[26]

0.16(L/kg)〔雄性ウサギ 3 例、5μg/kg（1.0 MIU/kg）単回静脈内投与〕

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

３．吸収

＜参考＞

単回投与試験成績（アカゲザル）[27]

雄性サル（n＝6）に IFNβ-1a 30μg(6 MIU)を単回筋肉内投与したとき、血清中 IFNβ-1a 濃度（抗ウイルス活性）の T_{max} は 1.9hr、C_{max} は 1,950 IU/mL、$AUC_{0-\infty}$ は 14,398 IU･hr/mL であった。

反復投与試験成績（アカゲザル）[28)]

サル（雌雄 n＝2）に IFNβ-1a を 1.25μg/kg（0.25 MIU/kg）または 50μg/kg（10 MIU/kg）を 13 日間隔日反復皮下投与した。初回投与 4 時間後の血清中 IFNβ-1a 濃度（抗ウイルス活性）は、1.25μg/kg 投与のとき 20～160 IU/mL、50μg/kg 投与のとき 3,200～6,400 IU/mL であった。試験開始後 15 日目までに IFNβ - 1a を投与したほとんどのサルで抗 IFNβ-1a 抗体が検出され、また、15 日目に認められたこの抗体は 29 日目及び 42 日目にも持続して存在し、抗体価は上昇した。

４．分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

５．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

＜参考＞[29)]

雌雄アカゲザルに IFNβ-1a 1.25μg/kg(0.25 MIU/kg)及び 50μg/kg(10 MIU/kg)を 13 日間隔日皮下投与したときの肝 CYP450 分子種 CYP1A1、CYP1A2、CYP2B、CYP2E、CYP3A、CYP4A 活性（ミクロソーム）蛋白量含有及び総 CYP450 含量に対する影響について評価した結果、IFNβ-1a に関連した変化は認められなかった。

（3）初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

（4）代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

（5）活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

６．排泄

（1）排泄部位及び経路

該当資料なし

（2）排泄率

該当資料なし

（3）排泄速度

該当資料なし

７．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

８．透析等による除去率

腹膜透析

該当資料なし

血液透析

該当資料なし

直接血液灌流

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

本剤は、マスターセルバンク作製時に米国又はカナダ産のウシインスリン、ウシトランスフェリン及びウシ胎児血清を、また、製造工程の細胞培養段階で米国産ウシ胎児血清を用いて製造されたものである。ウシ由来成分を製造工程に使用しており、**本剤による伝達性海綿状脳症（TSE）伝播の理論的リスクを完全には否定できない**ことから、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、本剤を投与すること。〔「重要な基本的注意」の項（1）参照〕。

「６． 重要な基本的注意とその理由及び処置方法（1）参照」

１． 警告内容とその理由

【警告】 1. 本剤又は他のインターフェロン製剤の投与によりうつ病や自殺企図が報告されているので、投与にあたっては、うつ病、自殺企図の症状又は他の精神神経症状があらわれた場合には直ちに医師に連絡するように注意を与えること［「禁忌」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照］。 2. 間質性肺炎があらわれることがあるので、投与にあたっては、患者の状態を十分に観察し、呼吸困難等があらわれた場合には、直ちに医師に連絡するように注意を与えること［「重大な副作用」の項参照］。

（解説）

1. 欧米の添付文書に基づき設定した。多発性硬化症患者においては、うつ病及び自殺が高率で発現することが知られているが、インターフェロン ベータ-1a を含むインターフェロン製剤を投与された患者でのうつ病及び自殺企図が報告されている。

2. インターフェロン製剤共通の記載である。現在までのところ、本剤投与による間質性肺炎の報告はないが、他のインターフェロン製剤において間質性肺炎が報告されている。そのため、本剤の投与による間質性肺炎発現の可能性が完全には否定できない。

２．禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分又は他のインターフェロン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
3. 重度のうつ病又は自殺念慮のある患者又はその既往歴のある患者[「警告」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照]
4. 非代償性肝疾患の患者［症状が悪化するおそれがある］
5. 自己免疫性肝炎の患者［肝炎が悪化するおそれがある］
6. 治療による管理が十分なされていないてんかん患者［症状が悪化するおそれがある］
7. 小柴胡湯を投与中の患者[「相互作用」の項参照]
8. ワクチン等生物学的製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

1. 一般的注意事項として設定した。本剤の成分又は他のインターフェロン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者は、本剤の投与により重篤な過敏症を起こす可能性が高いと考えられるので投与しないこと。

2. 動物実験（サル）において、本剤の高用量投与で流産が認められたとの報告があることから設定した。本剤投与により流産が起こる可能性が否定できない。他のインターフェロン製剤においても同様の報告があることから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

3. 本剤の投与によりうつ病が発現することが報告されており、特に重度のうつ病又は自殺念慮のある患者又はその既往歴のある患者ではリスクが高くなることから設定した。

4. 類薬の記載に基づき設定した。海外において本剤の投与により重篤な肝障害が報告されており、非代償性肝疾患の患者は本剤の投与により症状が悪化するおそれがある。そのため、非代償性肝疾患の患者には投与しないこと。

5. インターフェロン製剤共通の記載である。インターフェロン製剤の投与により、自己免疫性肝炎が発症したとの報告がある。また、自己免疫性肝炎の患者へのインターフェロン製剤投与により肝炎が悪化したとの報告がある。そのため、自己免疫性肝炎の患者は、本剤の投与により肝炎が悪化するおそれがあるので投与しないこと。

6. 欧米の添付文書及び類薬の記載に基づき設定した。海外において、本剤の投与によりけいれんが発現したとの報告があり、けいれんのコントロールが不十分なてんかん患者は、本剤の投与により症状が悪化するおそれがある。そのため、十分に管理されていないてんかん患者には投与しないこと。

7. インターフェロン製剤共通の記載である。インターフェロン アルファ製剤と小柴胡湯の併用により、間質性肺炎が増加したという報告があることから設定した。

8. 一般的注意事項として設定した。ワクチン等生物学的製剤に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

３．効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ．治療に関する項目」を参照すること。

４．用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ．治療に関する項目」を参照すること。

５．慎重投与内容とその理由

(1) うつ病又は他の精神神経症状のある患者又はその既往歴のある患者［症状が悪化するおそれがある（「警告」、「禁忌」及び「重大な副作用」の項参照）］
(2) てんかん等のけいれん性疾患又はこれらの既往歴のある患者［症状が悪化するおそれがある（「禁忌」及び「重大な副作用」の項参照）］
(3) 心疾患（狭心症、うっ血性心不全及び不整脈等）のある患者又はその既往歴のある患者　［症状が悪化するおそれがある（「重大な副作用」の項参照）］
(4) 骨髄抑制、貧血又は血小板減少症のある患者［症状が悪化するおそれがある（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）］
(5) 重篤な肝障害のある患者又はその既往歴のある患者［症状が悪化するおそれがある（「禁忌」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）］
(6) 重篤な腎障害のある患者［症状が悪化するおそれがある］

(7) アレルギー素因のある患者［症状が悪化するおそれがある（「禁忌」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)］
(8) 高血圧症を有する患者［脳出血等があらわれるおそれがある］
(9) 糖尿病患者又はその既往歴、家族歴、耐糖能障害のある患者［症状が悪化するおそれがある］
(10) 多発性硬化症以外の自己免疫疾患のある患者又はその素因のある患者［症状が悪化するおそれがある（「重大な副作用」の項参照)］
(11) 薬物過敏症の既往歴のある患者［ショック等の過敏症があらわれることがある（「禁忌」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)］
(12) 投与を一時中止し、再投与する場合［ショック等の過敏症があらわれることがある（「禁忌」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)］

（解説）

(1) 多発性硬化症患者においては、うつ病及び自殺が高率で発現することが知られているが、インターフェロン ベータ-1a を含むインターフェロン製剤を投与された患者でのうつ病及び自殺企図が報告されていることから設定した。

(2) 欧米の添付文書及び類薬の記載に基づき設定した。本剤の投与により、けいれん等があらわれることがある。

(3) 欧米の添付文書及び他のインターフェロン製剤の記載に基づき設定した。本剤の投与により、重篤なうっ血性心不全、心筋症、うっ血性心不全を伴う心筋症があらわれることがある。また、類薬の重大な副作用として狭心症、心不全が報告されている。また海外において、動悸、失神、頻脈及び不整脈が報告されている。

(4) 欧米の添付文書及び他のインターフェロン製剤の記載に基づき設定した。本剤の投与により、骨髄抑制及び血小板減少等が悪化する可能性がある。

(5) 欧米の添付文書及び他のインターフェロン製剤の記載に基づき設定した。本剤の投与により、肝障害が悪化するおそれがある。

(6) 欧米の添付文書及び他のインターフェロン製剤の記載に基づき設定した。類薬の重大な副作用として急性腎不全及びネフローゼ症候群が報告されていることから、本剤の投与により、症状が悪化する可能性が否定できない。

(7) 欧米の添付文書及び他のインターフェロン製剤の記載に基づき設定した。アレルギー素因のある患者は、本剤の投与により、アレルギー症状が悪化することがある。

(8) 他のインターフェロン製剤の記載に基づき設定した。類薬の重大な副作用として、脳出血、消化管出血及び球後出血が報告されていることから、本剤の投与により症状が悪化し､これらの副作用が発現する可能性が否定できない。

(9) 他のインターフェロン製剤の記載に基づき設定した。類薬の重大な副作用として、糖尿病（1 型及び 2 型）が報告されていることから、本剤の投与により症状が悪化する可能性が否定できない。

(10) 欧米の添付文書及び他のインターフェロン製剤の記載に基づき設定した。本剤の投与により、自己免疫疾患の症状が悪化することがある。

(11) 欧米の添付文書及び類薬の記載に基づき設定した。本剤の投与により、ショック等の過敏症があらわれることがある。

(12) 欧米の添付文書及び類薬の記載に基づき設定した。

６．重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 本剤は、製造工程の極めて初期の段階（マスターセルバンクの作製時）で米国又はカナダ産のウシインスリン、ウシトランスフェリン及びウシ胎児血清が用いられているが、これらのウシ由来成分は、カナダ及び米国で牛海綿状脳症（BSE）が発生する 8 年以上前に採取されたものである。また本剤は、製造工程の細胞培養段階における培養液への添加剤として米国産のウシ胎児血清が用いられているが、このウシ胎児血清は、伝達性海綿状脳症（TSE）回避のための欧州の公的機関である欧州薬局方委員会（EDQM）の評価基準に適合している。なお、本剤の製造工程に使用されたウシ由来成分は、最終製品の成分としては含まれていない。また、本剤の投与により TSE がヒトに伝播したとの報告はない。しかしながら、TSE 伝播の理論的リスクを完全には否定できないことから、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、本剤を投与すること。投与に際しては、その旨の患者への説明を考慮すること。

(2) 本剤の投与初期においてインフルエンザ様症状（発熱、悪寒、頭痛、筋痛、無力症、疲労、悪心及び嘔吐等）があらわれるので、その旨を患者にあらかじめ説明しておくこと。投与数時間～数日後にあらわれることもあるので、投与後数日間は慎重に観察するとともに、異常が認められた場合には、解熱消炎鎮痛薬の併用等適切な処置を行うこと。

(3) 過敏症等の反応を予測するため、使用に際しては十分な問診を行うとともに、あらかじめ本剤によるプリック試験を行うことが望ましい［「禁忌」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照］。

(4) 肝障害を起こすことがあるので、投与開始前及び投与中は肝機能検査〔AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP等〕を定期的に（1～3ヵ月に1回）行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。肝機能障害の既往のある患者では、投与開始1～2週間後にも検査をすることが望ましい。また、肝機能障害が報告されている薬剤やアルコールなどと本剤の併用により肝障害が発現する可能性があるので、それらと併用する際には十分注意すること［「禁忌」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照］。

(5) 汎血球減少症、白血球減少又は血小板減少等の血球数減少を起こすことがあるので、白血球分画及び血小板数を含む血液検査を定期的に行い、患者の状態を十分に観察すること［「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照］。

(6) 本剤投与中は尿検査（尿蛋白）を定期的に行い、血清総蛋白減少、血清アルブミン減少を伴う重篤な蛋白尿が認められた場合には、減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。

(7) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を検討し、患者に対し十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法を理解させ、患者自らが筋肉内に確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。また、適用後、感染等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。使用済みの注射針あるいは注射器を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの針及び注射器を廃棄する容器を提供すること［「取扱い上の注意」の項参照］。

(8) 本剤投与により中和抗体が出現することがある。*In vitro*の試験において、中和抗体が本剤の生物活性を減弱させることが知られている。また、中和抗体が、本剤の臨床効果を減弱させる可能性がある［「その他の注意」の項参照］。

(9) 抑うつ、自殺企図があらわれることがある。また、躁状態、攻撃的行動があらわれ、他害行為に至ることがある。患者の精神状態に十分注意し、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、投与継続の可否について慎重に検討すること。また、これらの症状が認められた場合には、投与終了後も観察することが望ましい。

(10) 本剤の投与にあたっては、抑うつ、自殺企図をはじめ、躁状態、攻撃的行動、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等の精神神経症状発現の可能性について患者及びその家族に十分理解させ、これらの症状があらわれた場合には直ちに連絡するよう注意を与えること。

(解説)

(1) 本剤は、生物由来原料基準（平成 15 年厚生労働省告示 210 号）の適応を受ける生物由来製品であること及びウシ由来成分を使用していることから、その原産国及び原料と製法について記載した。

(2) 欧米の添付文書及び他のインターフェロン製剤の記載に基づき設定した。国内臨床試験及び海外臨床試験において、本剤の投与により、高頻度でインフルエンザ様症状が発現した。多くの場合、インフルエンザ様症状は投与開始初期にみられ、投与を続けているうちに徐々に頻度が減少し、症状が軽くなる。

(3) インターフェロン製剤共通の記載である。海外自発報告において本剤の投与により、重大な副作用として、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、気管支けいれん、舌浮腫、発疹及び蕁麻疹等）が報告されている。

(4) 欧米の添付文書及び他のインターフェロン製剤の記載に基づき設定した。海外自発報告において、本剤の投与により、重篤な肝障害（重篤な肝機能検査値異常、肝炎等）が報告されている。

(5) 欧米の添付文書及び他のインターフェロン製剤の記載に基づき設定した。本剤の投与により、白血球減少、血小板減少及び汎血球減少が報告されている。

(6) 類薬の記載に基づき設定した。類薬の重大な副作用として、急性腎不全及びネフローゼ症候群が報告されている。

(7) 類薬の記載に基づき設定した。在宅にて自己投与する場合は、患者または家族に注射方法、使用済の注射針及び注射器の安全な廃棄方法について指導を行う必要がある。

(8) 欧米の添付文書及び類薬の記載に基づき設定した。中和抗体は、本剤の効果を減弱させる可能性がある。

(9) インターフェロン アルファ製剤、ベータ製剤共通の記載である。厚生労働省からの平成 22 年 1 月 12 日付事務連絡に従い、記載している。インターフェロン アルファ製剤、ベータ製剤の投与により、抑うつ、自殺企図があらわれることがある。また、躁状態、攻撃的行動があらわれ、他害行為に至ることがある。

(10) インターフェロン アルファ製剤、ベータ製剤共通の記載である。厚生労働省からの平成 22 年 1 月 12 日付事務連絡に従い、記載している。抑うつ、自殺企図をはじめ、躁状態、攻撃的行動、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等の神経症状発現の可能性について患者及びその家族に十分理解させ、これらの症状があらわれた場合には直ちに連絡するよう注意を与える。

7．相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
小柴胡湯	間質性肺炎があらわれるおそれがある。なお、類薬（インターフェロン アルファ製剤）と小柴胡湯との併用で間質性肺炎があらわれたとの報告がある。	機序は不明である。

インターフェロン製剤共通の記載である［「警告」2 の項参照］。

(2) 併用注意とその理由

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗てんかん剤（フェニトイン等）	抗てんかん剤の作用を増強するおそれがある。	インターフェロン類は、動物において肝チトクローム P450 分子種 2C9 及び 2C19 の活性を低下させるとの報告がある。

<table>
<tr><td>アンチピリン</td><td>本剤の投与量増加に伴い血漿中アンチピリンの消失が遅延することが報告されている。</td><td rowspan="3">インターフェロン類は、ヒトにおいて肝チトクロームP450分子種 1A2 の量及び活性を低下させるとの報告がある。</td></tr>
<tr><td>ワルファリン</td><td>ワルファリンの作用を増強するおそれがあるので用量を調節するなど注意すること。</td></tr>
<tr><td>テオフィリン</td><td>テオフィリンの血中濃度を高めるおそれがある。</td></tr>
</table>

（解説）
類薬の記載に基づいて設定した。インターフェロンは肝チトクローム P450 系の肝薬物代謝酵素を阻害することが知られている。

＜抗てんかん剤（フェニトイン等）＞
インターフェロン類は、動物において肝チトクローム P450 分子種 2C9 及び 2C19 の活性を低下させるとの報告がある。治療指数が狭くそのクリアランスが肝チトクローム P450 系に大きく依存している抗てんかん剤を投与されている患者では、本剤の投与により抗てんかん剤の作用を増強するおそれがあることから設定した。本剤と抗てんかん剤を併用する際には、用量を調節するなど注意すること。

＜アンチピリン＞
インターフェロン類は、ヒトにおいて肝チトクローム P450 分子種 1A2 の量及び活性を低下させるとの報告がある。本剤の投与量増加に伴い血漿中アンチピリンの消失が遅延することが報告されており、アンチピリンの作用を増強するおそれがあることから設定した。本剤とアンチピリンを併用する際には、用量を調節するなど注意すること。

＜ワルファリン＞
インターフェロン類は、ヒトにおいて肝チトクローム P450 分子種 1A2 の量及び活性を低下させるとの報告がある。本剤との併用によりワルファリンの血中濃度を高めるおそれがあることから設定した。本剤とワルファリンを併用する際には、用量を調節するなど注意すること。

＜テオフィリン＞
インターフェロン類は、ヒトにおいて肝チトクローム P450 分子種 1A2 の量及び活性を低下させるとの報告がある。本剤との併用によりテオフィリンの血中濃度を高めるおそれがあることから設定した。本剤とテオフィリンを併用する際には、用量を調節するなど注意すること。

８．副作用

（1）副作用の概要

＜国内臨床試験成績＞

国内臨床試験において25例中25例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、インフルエンザ様症状20例(80%)、発熱11例(44%)及び頭痛7例(28%)であった（アボネックス筋注用シリンジ30μg承認時)。

＜海外臨床試験成績における有害事象[注1)]＞

海外臨床試験2試験において安全性評価対象351例中347例（99%）に有害事象が認められた。主な有害事象は頭痛 204 例（58%）、インフルエンザ様症状172例（49%）、筋痛103例（29%）、無力症84例（24%）、疼痛80例（23%）、悪心82例（23%）及び発熱69例（20%）であった（アボネックス筋注用シリンジ30μg承認時)。

注1）プラセボ群より2%以上高い頻度で発生した有害事象

（2）重大な副作用と初期症状

1）重大な副作用

①うつ病、自殺企図、躁状態、攻撃的行動（頻度不明）

観察を十分に行い、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと［「重要な基本的注意」の項参照］

②アナフィラキシー様症状（頻度不明）

アナフィラキシー様症状（呼吸困難、気管支けいれん、舌浮腫、発疹及び蕁麻疹等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと［「禁忌」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照］。

③白血球減少、血小板減少、汎血球減少（頻度不明）

白血球減少、血小板減少（10,000個/μL未満）及び汎血球減少等があらわれることがあるので、白血球分画及び血小板数を含む血液検査を定期的に行い、患者の状態を十分に観察するとともに、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと［「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照］。

④てんかん等のけいれん性疾患（てんかん発作又はけいれん発作）（頻度不明）

発作の既往のない患者でも本剤投与に伴い発作（てんかん発作又はけいれん発作）があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、投与継続の可否について慎重に検討すること［「禁忌」及び「慎重投与」の項参照］。

⑤心疾患（頻度不明）

うっ血性心不全、心筋症又はうっ血性心不全を伴う心筋症が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと［「慎重投与」の項参照］。

⑥自己免疫障害（頻度不明）

特発性血小板減少症、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症及び自己免疫性肝炎が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと［「慎重投与」の項参照］。

⑦重篤な肝障害（頻度不明）

肝機能検査値異常及び肝炎等の肝障害が報告されているので、肝機能検査を含む血液生化学的検査を定期的に行い、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと［「禁忌」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照］。

⑧間質性肺炎（頻度不明）

間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、必要に応じてX線等の検査を実施し、異常が認められた場合には投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、咳嗽又は呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者に対し注意を与えること。なお、類薬（インターフェロン アルファ製剤）と小柴胡湯との併用例で間質性肺炎が報告されているため、小柴胡湯は併用しないこと［「警告」及び「相互作用」の項参照］。

⑨敗血症（頻度不明）

易感染性となり、敗血症があらわれることがあるので、患者の全身状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑩甲状腺機能異常（甲状腺機能亢進症又は甲状腺機能低下症）（頻度不明）

甲状腺機能異常（甲状腺機能亢進症又は甲状腺機能低下症）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

⑪注射部位壊死（頻度不明）

注射部位壊死が報告されており、瘢痕が形成されることがある。重度の場合、壊死組織の切除及び皮膚移植が必要になる場合がある。患者に複数の病変があれば、本剤投与は治癒が見られるまで中止すること。

2）重大な副作用（類薬）

①糖尿病（1型及び2型）

糖尿病を増悪又は発症することがあり、昏睡に至ることがあるので、定期的に検査（血糖値、尿糖等）を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

②自己免疫現象によると思われる症状・徴候（溶血性貧血、1型糖尿病の増悪又は発症等）

観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

③ショック

観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

④皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）

観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑤急性腎不全

観察を十分に行い、定期的に腎機能検査を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑥溶血性尿毒症症候群（HUS）

溶血性尿毒症症候群（血小板減少、溶血性貧血又は腎不全を主徴とする）があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査及び血液学的検査(血小板、赤血球等）を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑦脳出血、消化管出血、球後出血

観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑧認知症（特に高齢者)、麻痺、心不全、狭心症

観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑨ネフローゼ症候群

総蛋白減少又は血清アルブミン減少を伴う重篤な蛋白尿が認められることがあるので、定期的に尿検査（尿蛋白）を行うこと。異常が認められた場合には減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

1) 国内

下記の副作用があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。

	5%以上	5%未満	頻度不明
全身障害および投与局所様態	インフルエンザ様症状、発熱[注1)]、倦怠感、嚢胞、注射部位紅斑	悪寒、疲労、注射部位疼痛、注射部位内出血	無力症、注射部位硬結、注射部位反応
神経系障害	頭痛	知覚過敏、感覚鈍麻、筋緊張亢進	浮動性めまい
感染症および寄生虫症	咽頭炎	中耳炎	
胃腸障害	悪心	嘔吐、下痢、腹痛	
代謝および栄養障害	食欲減退		
筋骨格系および結合組織障害	関節痛、筋力低下、背部痛	筋肉痛	
皮膚および皮下組織障害		そう痒症、皮膚炎	脱毛症、薬疹
耳および迷路障害		聴覚障害、耳痛	
血液およびリンパ系障害		低色素性貧血	
生殖系および乳房障害		月経困難症	
臨床検査		体重減少、アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、C-反応性蛋白増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加

注 1）発熱（発現頻度：44%）に対しては解熱剤の投与等、適切な処置を行うこと

2）海外

海外においては下記の副作用[注1)]が見られたので、このような場合には適切な処置を行うこと。

	5%以上	5%未満	頻度不明[注2)]
全身障害および投与局所様態	インフルエンザ様症状、発熱、悪寒、無力症、疼痛、胸痛、注射部位炎症、注射部位疼痛、注射部位斑状出血	注射部位反応	注射部位紅斑、注射部位内出血
神経系障害	浮動性めまい、頭痛、片頭痛		筋緊張亢進、筋痙直、錯感覚
精神障害	睡眠困難		不安、錯乱状態、感情不安定、不眠症、知覚障害
感染症および寄生虫症	感染、上気道感染、副鼻腔炎、気管支炎、尿路感染		注射部位膿瘍、注射部位蜂巣炎
呼吸器、胸郭および縦郭障害			鼻漏
血管障害		血管拡張	
心臓障害			動悸、失神、頻脈、不整脈
胃腸障害	腹痛、悪心	歯痛	下痢
筋骨格系および結合組織障害	筋肉痛、関節痛		関節炎、筋力低下、筋骨格硬直、四肢痛
皮膚および皮下組織障害		脱毛症	寝汗、多汗症
眼障害		眼の障害	
血液およびリンパ系障害		貧血	
生殖系および乳房障害			不正子宮出血、月経過多
臨床検査		尿検査異常	肝機能検査異常

注1）海外臨床試験においてプラセボ群より2%以上高い頻度で発生した有害事象

注2）海外自発報告等

（4）項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内臨床試験において認められた副作用及び因果関係を問わない臨床検査値異常変動、並びに海外臨床試験 2 試験において認められた有害事象の一覧を示した。

●副作用発現率（国内臨床試験）

（アボネックス筋注用シリンジ30μg承認時集計）

安全性評価対象例数		25
副作用発現例数（%）		25（100）
器官別分類	副作用名	発現例数（%）
全身症状	インフルエンザ様症状	20 （80）
	発熱	11 （44）
	倦怠感	4 （16）
	疲労	1 （4）
	悪寒	1 （4）
	体重減少	1 （4）
肝・胆道系	ALT（GPT）上昇	1 （4）
精神神経系	頭痛	7 （28）
	知覚過敏	1 （4）
	感覚減退	1 （4）
呼吸器系	咽頭炎	2 （8）
消化器系	悪心	2 （8）
	食欲不振	2 （8）
	嘔吐	1 （4）
	腹痛	1 （4）
	下痢	1 （4）
筋・骨格系	関節痛	3 （12）
	筋力低下	2 （8）
	背部痛	2 （8）
	筋痛	1 （4）
	筋緊張亢進	1 （4）
皮膚	嚢胞	2 （8）
	皮膚炎	1 （4）
	そう痒症	1 （4）
感覚器	耳痛	1 （4）
	聴覚障害	1 （4）
	中耳炎	1 （4）
血液系	低色素性貧血	1 （4）
生殖器系	月経困難症	1 （4）
適用部位	注射部位反応	3 （12）
	注射部位疼痛	1 （4）

注1：ある事象がある被験者において2回以上発現した場合、発現例数は1例とした。
注2：本剤との因果関係は「関連なし」「おそらく関連なし」「おそらく関連あり」「関連あり」のうち「おそらく関連あり」「関連あり」を副作用として集計した。

●臨床検査値異常変動（国内臨床試験）

（アボネックス筋注用シリンジ30μg承認時集計）

検査項目		発現例数(%)
血液学的検査	赤血球数減少	2/24　(8)
	ヘマトクリット減少	4/25　(16)
	ヘモグロビン減少	3/25　(12)
	白血球数増加	2/25　(8)
	好酸球数増加	1/24　(4)
	リンパ球数増加	3/25　(12)
	好中球数減少	1/25　(4)
生化学検査	BUN上昇	2/25　(8)
	尿酸上昇	1/25　(4)
	K低下	1/24　(4)
	アルブミン上昇	2/22　(9)
	ALT(GPT)上昇※	2/24　(8)
	LDH低下	1/24　(4)
	グルコース低下	1/25　(4)
	グルコース上昇	5/19　(26)
	総蛋白低下	2/22　(9)
	総蛋白上昇	2/24　(8)

注：数字は、異常変動を示した例数/評価対象例数(%)
"減少""低下"評価対象例数：ベースライン値が低値でなく、かつ投与期間中に少なくとも1回以上の測定値を有する被験者数
"増加""上昇"評価対象例数：ベースライン値が高値でなく、かつ投与期間中に少なくとも1回以上の測定値を有する被験者数
"減少""低下"は、基準値から低値、高値から低値、不明から低値への異常変動を含む。
"増加""上昇"は、基準値から高値、低値から高値、不明から高値への異常変動を含む。
※：ALT(GPT)上昇2/24例のうち1例は本剤との因果関係を否定できなかったため、副作用としても集計した。

●有害事象※発現率（海外臨床試験）

（アボネックス筋注用シリンジ30μg承認時集計）

安全性評価対象例数		351
有害事象発現例数(%)		347 (98.9)
有害事象※発現件数		1,452
器官別分類	有害事象名	発現例数(%)
全身症状	インフルエンザ様症状	172 (49.0)
	無力症	84 (23.9)
	疼痛	80 (22.8)
	発熱	69 (19.7)
	悪寒	65 (18.5)
	感染	26 (7.4)
	胸痛	16 (4.6)
精神神経系	頭痛	204 (58.1)
	うつ病	63 (17.9)
	浮動性めまい	48 (13.7)
	睡眠困難	30 (8.5)
	片頭痛	16 (4.6)
呼吸器系	上気道感染	49 (14.0)
	副鼻腔炎	48 (13.7)
	気管支炎	28 (8.0)
循環器系	血管拡張	15 (4.3)
消化器系	悪心	82 (23.4)
	腹痛	28 (8.0)
	歯痛	9 (2.6)
筋・骨格系	筋痛	103 (29.3)
	関節痛	31 (8.8)
泌尿器系	尿路感染	55 (15.7)
	尿成分異常	9 (2.6)
皮膚	脱毛症	13 (3.7)
感覚器	眼の障害	14 (4.0)
血液系	貧血	15 (4.3)
適用部位	注射部位疼痛	28 (8.0)
	注射部位斑状出血	22 (6.3)
	注射部位炎症	18 (5.1)
	注射部位反応	12 (3.4)

※：再発寛解型患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験[11)]及び早期多発性硬化症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験[13)]において
プラセボ群より2%以上高い頻度で発生した有害事象

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

禁　　忌：

・本剤の成分又は他のインターフェロン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

・ワクチン等生物学的製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

慎重投与：

・アレルギー素因のある患者［症状が悪化するおそれがある（「禁忌」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）］

・薬物過敏症の既往歴のある患者［ショック等の過敏症があらわれることがある（「禁忌」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）］

・投与を一時中止し、再投与する場合［ショック等の過敏症があらわれることがある（「禁忌」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）］

重要な基本的注意：

過敏症等の反応を予測するため、使用に際しては十分な問診を行うとともに、あらかじめ本剤によるプリック試験を行うことが望ましい［「禁忌」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照］。

重大な副作用：

アナフィラキシー様症状（呼吸困難、気管支けいれん、舌浮腫、発疹及び蕁麻疹等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと［「禁忌」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照］。

重大な副作用（類薬）：

ショック：観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

＜プリック試験方法＞[30)]

試験用の薬剤濃度	臨床に使用する薬剤
手技	①あらかじめ患者の前腕の掌側に薬剤を 1 滴たらし、皮膚に対して水平方向に針を持ち、液を通して皮内に針を 1 回刺し、軽く持ち上げたのち、針を軽く抜く※1。
	②1 分経過後、ガーゼで液を吸い取る。
判定時間及び陽性判定基準	針を抜いた後 15 分で膨疹と紅斑の直径を判定する。膨疹が平均 3㎜以上であり、紅斑を伴うものを陽性とする※2。ただし、偽陽性の場合のみ 30 分まで観察を続ける。

※1：患者皮膚に直接あるいは斜上方向から針を刺すと、深く入りすぎ出血し、溶液が皮内に入っても一様ではなくなるので注意すること。針の長さ約 5 ㎝の木綿針を使用する。

※2：プリック試験の結果が陽性の場合は、生理食塩水を用いて再びプリック試験を行い、同様に膨疹があらわれたときには非特異的な反応と考える。

９．高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと［動物試験（サル）において本剤の高用量の投与で流産が認められたとの報告がある］。

(2) 授乳中の婦人に投与することを避けるか、やむを得ず投与する際は授乳を中止すること［ヒト母乳中への移行については不明である］。

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない［使用経験がない］。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

1 週間に 1 回 60μg を超える用量を投与した場合の安全性については検討していない。安全に投与することが可能な最大用量は確立していない。

14. 適用上の注意

（1）投与経路

筋肉内にのみ投与すること。

（2）投与部位

1）投与部位は太腿上部外側とし、神経への影響を避けるため、神経走行部位を避けること。

2）本剤は、医師の指導の下、添付の注射針（長さ16㎜）を使用し、適切な皮下脂肪厚の患者にのみ使用すること。

3）同一部位への反復投与を避けること。

4）本剤の注入器のボタンを押したとき、激痛を訴えた場合は直ちに針を抜き、適切な処置を行うこと。

(3) 本品の詳細な操作方法又は使用方法については、付属の患者用取扱説明書を参照すること。

15. その他の注意

（1）1年以上インターフェロン ベータ‐1a製剤を投与した多発性硬化症患者の5%で中和抗体が産生したとの報告がある。中和抗体は潜在的に臨床効果の減弱につながる可能性がある。本剤を1年以上投与し、臨床効果が不十分である場合には、血中の中和抗体価を測定し、その後の治療継続について検討することが推奨される。

（2）動物試験（サル）において、33μg/kg（体表面積で臨床用量の100倍）の投与で、月経不順、無排卵及び血清プロゲステロン濃度の減少が認められたとの報告がある。

（3）がん原性試験は行われていない。

(4) 海外で行われた外国人多発性硬化症患者を対象としたインターフェロン ベータ‐1a製剤とnatalizumab（α4インテグリン拮抗薬）との併用試験において、2例の進行性多病巣性白質脳症（PML）が認められた。この2例は、いずれもnatalizumabとインターフェロン ベータ‐1a製剤（30μg）の併用開始後2年以上経過した後にPMLを発症した[31)]。このうち1例は死亡し[32)]、他の1例は重度障害を残した[33)]。

(5) 海外で行われた外国人健康成人を対象とした試験において、インターフェロン ベータ‐1a製剤の投与を開始する際に、承認用量の1/4量から開始し、毎週1/4量ずつ漸増して承認用量（30μg/週）まで到達する漸増投与を行った場合、漸増投与を行わなかった場合に比べて、インフルエンザ様症状の程度及び頻度が軽減したとの報告がある[34)]。なお、本剤インターフェロン ベータ‐1a製剤の漸増投与時における有効性評価は実施されていない。

16. その他

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1．薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

1) 循環器系に及ぼす影響[35)]

アカゲザルにインターフェロン ベータ（IFNβ）-1a 33.3μg/kg（10 MIU/kg）を単回皮下投与し、心血管系パラメータに対する影響を検討した。臨床的に問題となる心電図、心拍数及び血圧の変化は認められなかったことから、循環器系作用は誘発されないことが示唆された。また、IFNβ-1a を投与したアカゲザルの状態は正常であり、顕著な身体所見の変化は認められず、血液学的検査値及び生化学的検査値は変動しなかった。なお、予測された薬理作用として、IFNβ-1a 投与 4 時間後に体温上昇が認められた。

2) 血液系に及ぼす影響[36)]

アカゲザルに IFNβ-1a 5μg/kg（1 MIU）または 50μg/kg（10 MIU/kg）を 13 日間隔日皮下投与した。投与期間中、5μg/kg 群では白血球数及び絶対リンパ球数の減少が認められたが、50μg/kg 群ではこれらの減少は認められなかった。また、両群で投与期間終了までに血小板数の減少がみられた。なお、4 週間の投与後観察期間中に血小板数、白血球数及びリンパ球数は正常値に戻った。

(4) その他の薬理試験

特になし

２．毒性試験[36)]

(1) 単回投与毒性試験（マウス、ラット、モルモット）

単回投与毒性試験はマウス、ラット及びモルモットを用いて静脈内または皮下投与により実施された。

マウス静脈内投与では、196μg/kg（39.15 MIU/kg）で死亡及び毒性徴候は認められず、最大非致死量は 196μg/kg と判断された。ラット静脈内投与では、196μg/kg で死亡及び毒性徴候は認められず、最大非致死量は 196μg/kg と判断された。モルモット皮下投与は、10、30、50、70 及び 90μg/kg（2、6、10、14 及び 18 MIU/kg）の用量で実施されたが、死亡及び毒性徴候は認められず、最大非致死量は 90μg/kg と判断された。

(2) 反復投与毒性試験（アカゲザル）

反復投与毒性試験としてアカゲザルでの 2～9 週間皮下投与 7 試験、6 ヵ月間筋肉内投与試験が実施された。

1) アカゲザル 4 週間皮下投与

アカゲザルの 4 週間隔日皮下投与では、50μg/kg（10 MIU/kg）で死亡は認められず、体重、一般所見（リンパ節を除く）、血圧、心拍数、心電図、凝固系、尿検査、眼科検査および臓器重量に対する影響は認められなかった。摂餌量の一過性減少および体温上昇が認められたが、いずれも薬理学的作用に関連するものであった。無毒性量は 50μg/kg と判断された。

2) アカゲザル 6 ヵ月間筋肉内投与

ヒトモノクローナル抗体には、活性化 T 細胞上の CD40 リガンド（CD154）に結合し IFNβ-1a に対する抗体反応を阻害することで中和抗体の産生を抑制する作用がある。アカゲザル（各群雄雌 4 匹の 6 群）に、生理食塩液（対照）、IFNβ-1a 30μg（6 MIU）単独、ヒトモノクローナル抗体 20mg/kg 単独、IFNβ-1a 30μg（6 MIU）及びヒトモノクローナル抗体 5mg/kg（低用量併用）、IFNβ-1a 30μg（6 MIU）及びヒトモノクローナル抗体 20mg/kg（中用量併用）、IFNβ-1a 60μg（12 MIU）及びヒトモノクローナル抗体 20mg/kg（高用量併用）を週 1 回 6 ヵ月投与した時、中和抗体発現のため IFNβ-1a 単独群の雄雌各 2 匹は 13 週目に、その他の群は 26 週目に雄雌各 2 匹が剖検された。また、各群残りの雄雌各 2 匹については 52 週目に剖検された。ヒトモノクローナル抗体単独投与群の雌 1 匹が投与 163 日目に心筋壊死/変性が原因と考えられる瀕死症状を呈し切迫屠殺されており、ヒトモノクローナル抗体との因果関係は否定されていない。その他、一般状態、理学的検査、体重

及び摂餌量に変化は認められなかった。病理学的なパラメータにおいても変化は認められなかった。蓄積毒性および新たな臓器毒性も認められなかった。以上の結果より、無毒性量は60μg（12 MIU）と判断された。

(3) 生殖発生毒性試験（アカゲザル）

1) 受胎能試験（アカゲザル）

アカゲザルでの月経周期におけるプロゲステロン濃度変動を指標として受胎能を評価した。IFNβ-1a 0.825 及び 33.3μg/kg（0.25 及び 10 MIU/kg）、溶媒（1.5%HSA-PBS）及び生理食塩液を第 3 月経周期の月経期間中に隔日、細胞周期長に応じて計 8～15 回皮下投与した。死亡例や一般所見に変化はなく、高用量で 6 回目まで投与直後の体温上昇が認められた。高用量投与群（33.3μg/kg）以外では血清中プロゲステロン濃度変動に有意差は認められなかったが、高用量群の 6 匹中 4 匹で血清中プロゲステロン濃度の持続的上昇が認められず、投与期間中に排卵がなかったことが示唆された。しかし、投与後の 2 月経周期では血清中プロゲステロン濃度が投与前値に復しており、一過性の変動と考えられた。

2) 胚・胎児発生毒性試験（アカゲザル）

胚・胎児発生に対する影響について検討するため、アカゲザルの妊娠 21～49 日目に 0.825μg/kg 及び 33.3μg/kg（0.25 及び 10 MIU/kg）、溶媒（1.5%HSA）及び生理食塩液を皮下投与した。33.3μg/kg 投与群で投与 1 週目に 2 例の流産が認められ、血清中プロゲステロン濃度は残りの妊娠アカゲザルと比べ低値を示した。胎児では高用量で副腎の重量が軽度に減少した以外に特に異常は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 変異原性

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験を実施した結果、いずれの試験でも変異原性、染色体異常誘発能は認められなかった。

2）局所刺激性（ウサギ）

ウサギにIFNβ-1a 30μg（6 MIU）を単回筋肉内投与し、局所刺激性試験を実施したところ、皮膚刺激スコア、肉眼的病理検査に対する影響は認められなかった。

3）皮膚感作性（モルモット）

モルモットにIFNβ-1a濃度0.5%又は5%の0.9%塩化ナトリウム溶液を皮内又は表皮に貼付したところ、紅斑又は浮腫、全身毒性は認められず、皮膚感作性を示さなかった。

Ｘ．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製　　剤：アボネックス®筋注 30μgペン

生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品注）

注）注意-医師等の処方せんにより使用すること

有効成分：インターフェロン ベータ-1a（遺伝子組換え）

生物由来成分

２．有効期間又は使用期限

有効期間：2 年

使用期限：直接容器及び外箱に表示

３．貯法・保存条件

凍結を避け、2～8℃（冷蔵庫内）で保存すること。

４．薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱いについて

特になし

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

患者への説明：

1. 本剤は 2～8℃の冷蔵庫に保存し、凍結しないこと。
2. 光を避けて保存すること。
3. 使用時には、包装箱に入れたまま室温に戻し、7 日間以内に使用すること。
4. 製品の箱に入っている専用の注射針以外は使用しないこと。
5. 本剤に破損等が認められるときは使用しないこと。
6. 本剤の先端キャップを外した後は速やかに使用すること。

５．承認条件等

(1) 国内での治験症例数が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に関わるデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(2) 本剤は「多発性硬化症の再発予防」の適応に対し希少疾病用医薬品に指定されている。

６. 包装（形態・規格）

アボネックス®筋注30μgペン　：1本
注射針1本、ペンカバー1個　添付

７. 容器の材質

本剤はアボネックス®筋注用シリンジ30μgがセットされたペン型注入器である。

〔シリンジ〕

シリンジ：ホウケイ酸ガラス

シリンジプランジャーロッド： ポリオキシメチレン

先端ゴムキャップ：スチレン - ブタジエン ゴム

ゴムストッパー：臭化ブチルゴム

開封防止付キャップ固定部位：ポリカーボネート/ポリエチレン（PC/PE）

〔ペン型自動注入器の本体〕

ABS樹脂（アクリロニトリル ブタジエン スチレン共重合合成樹脂）

８. 同一成分・同効薬

同一成分薬：アボネックス®筋注用シリンジ30μg

同　効　薬：インターフェロン ベータ-1b（遺伝子組換え）

９. 国際誕生年月日

2011年4月12日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2013年12月4日

承認番号：22500AMX01909000

11. 薬価基準収載年月日

2014年5月30日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

10 年間：2006 年 7 月 26 日～2016 年 7 月 25 日（希少疾病用医薬品）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT（13 桁）番号	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算 コード
アボネックス筋注 30μg ペン	1230857010101	6399422G2023	622308501

17. 保険給付上の注意

本剤は、在宅自己注射指導管理料の対象薬剤である。

ＸⅠ．文　献

１．引用文献

1）Jacobs L.D. et al., N Engl J Med. 343：898（2000）
2）Sorensen P.S. et al., Lancet. 362：1184（2003）
3）Rudick R.A. et al., Neurology. 50：1266（1998）
4）Durelli L. et al., Lancet. 359：1453（2002）
5）Clanet M. et al., Neurology. 59：1507（2002）
6）Saida T. et al., Mult Scler. 18：1782（2012）
7）Jacobs L.D. et al., Ann Neurol. 39：285（1996）
8）社内資料：海外第Ⅱ相臨床試験（試験 R01-NS26321-01A1）
9）Rudick R.A. et al., Neurology. 49：358（1997）
10）社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（試験 NS26321）
11）社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（試験 C95-812）
12）社内資料：国内第Ⅳ相臨床試験（試験 AVX-JAP-07_21）
13）佐藤準一, 日本臨牀. 64：1297（2006）
14）Martinez A. et al., BMC Neurology. 5：19（2005）
15）Sospedra M. et al., Annu Rev Immunol. 23：683（2005）
16）越智博文, 日本臨牀. 61：1367（2003）
17）Barna B.P. et al., J Neuroimmunol. 23：45（1989）
18）McRae B.L. et al., J Immunol. 160：4298（1998）
19）Calabresi P.A. et al.：Neurology. 49：1111（1997）
20）Stuve O. et al., Ann Neurol. 40：853（1996）
21）Byrnes A.A. et al., Ann Neurol. 51：165（2002）
22）Jacobs L. et al., Arch Neurol. 44：589（1987）
23）Panitch H.S. et al., Drugs. 44：946（1992）
24）社内資料：薬理試験（試験 IC-15）
25）社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験（試験 C-852）
26）社内資料：薬物動態試験（試験 P9317-94-03）
27）社内資料：生物薬剤学的同等性試験（試験 P9418-01-01）
28）社内資料：毒性試験（試験 P9418-94-02）
29）社内資料：薬理試験（試験 P9318-94-08）
30）岸田綱太郎 他編, インターフェロンの臨床応用. 日本医学館：88（1992）
31）Rudick R.A. et al., N Engl J Med. 354：911（2006）
32）Kleinschmidt-DeMasters B.K. et al., N Engl J Med. 353：369（2005）
33）Langer-Gould A. et al., N Engl J Med. 353：375（2005）
34）Matson M.A. et al., Curr Med Res Opin. 27：2271（2011）
35）社内資料：安全性薬理試験（試験 P9216-93-03）

36）社内資料：毒性試験（試験 P9015-91-08 他）

２．その他の参考文献

特になし

ＸⅡ．参考資料

１．主な外国での発売状況

インターフェロン ベータ-1a は、米国において 1988 年 12 月より再発型多発性硬化症患者を対象とした臨床試験が開始され、1996 年 5 月に再発型多発性硬化症を適応として承認され、1997 年 3 月には欧州連合（EU）で承認された。さらに、承認後の臨床試験結果に基づき、「初発の脱髄性症状を伴い臨床的診断可能な多発性硬化症へ移行するリスクの高い患者」が新たな適応症として追加された。

インターフェロン ベータ-1a 製剤とペン型注入器で構成されるキット製品は 2012 年 7 月現在、39 ヵ国で承認されている。

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

［効能・効果］

多発性硬化症の再発予防

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

進行型多発性硬化症に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

［用法・用量］

通常、成人にはインターフェロン ベータ-1a（遺伝子組換え）として 1 回 30μg を週一回筋肉内投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 投与部位は大腿上部外側とすること
2. 注射部位反応（発赤、発疹等）が報告されているので、投与ごとに注射部位を変えること

アボネックスの外国における主な承認状況（2012 年 3 月現在）

＊ 液状製剤（無印は凍結乾燥製剤）

国又は地域	承認日	発売日	承認効能
米国	1996 年 5 月 17 日 2003 年 5 月 28 日*	1996 年 5 月 2003 年 8 月 14 日*	再発型 MS 患者の身体機能障害の進行抑制及び再発頻度を減少させるために使用される。 また、MS の初発症状と MS に特徴的な MRI 所見を有する患者においても臨床効果が認められている。 慢性進行型の MS 患者での安全性と有効性は確立されていない。(A)
ブルガリア	2000 年 6 月 6 日		再発と再発の間に持続的な病態の進行が認められず、過去 3 年間に最低 2 回の再発が認められた歩行可能な再発型 MS 患者に使用される。 本剤は、身体機能障害の進行を抑制し、再発を減少させる。 また、本剤は下記の条件を満たす初発の脱髄症状と MRI 活動性病巣が認められた患者にも適用される。 ・ 重症度がステロイド静脈内投与が必要となる程度 ・ 他疾患の可能性が否定される ・ 臨床的に確実な MS（CDMS）へ移行するリスクが高い 患者が進行型 MS に移行した場合には、本剤の投与を中止すべきである。(B)
カナダ	1998 年 4 月 6 日	1998 年 5 月	再発型 MS 患者に使用される。 初発の脱髄症状と MS に特徴的な MRI 脳病巣が認められ CDMS に移行するリスクの高い患者に適用される。 再発が認められる SPMS 患者に使用される。 過去 12 ヵ月間再発が認められない SPMS に投与開始すべきではない。(C)
オーストラリア	1998 年 9 月 28 日 2004 年 4 月 21 日*	1999 年 2 月	再発型 MS 患者に使用される。 初発の脱髄症状と MS に特徴的な MRI 脳病巣が認められ CDMS に移行するリスクの高い患者に適用される。 再発が認められる SPMS 患者に使用される。 過去 12 ヵ月間再発が認められない SPMS に投与開始すべきではない。(D)
ニュージーランド	1997 年 10 月 24 日 2005 年 5 月 19 日*		再発型 MS 患者に使用される。 初発の脱髄症状と MS に特徴的な MRI 脳病巣が認められ CDMS に移行するリスクの高い患者に使用される。(E)

上記を含み世界 69 ヵ国で販売または承認されている。

（効能 A : 2 ヵ国、効能 B : 64 ヵ国、効能 C : 1 ヵ国、効能 D : 1 ヵ国、効能 E : 1 ヵ国）

アボネックス（キット製品）の外国における主な承認状況（2012年3月現在）

国又は地域	承認日	販売名
米国	2012年2月27日	Avonex Pen
EU	2011年6月	Avonex 30mcg/0.5ml solution for injection, in pre-filled pen
カナダ	2011年4月12日	Avonex Pen
インド	2011年11月18日	Avonex Pen
スイス	2011年11月9日	Avonex Pen
オーストラリア	2011年11月15日	Avonex Pen
ブラジル	2011年9月26日	Avonex 30mcg/0.5ml solution for injection, in pre-filled pen
ボスニア・ ヘルツェゴビナ	2011年9月14日	Avonex 30mcg/0.5ml solution for injection, in pre-filled pen

２．海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと［動物試験（サル）において本剤の高用量の投与で流産が認められたとの報告がある］。

(2) 授乳中の婦人に投与することを避けるか、やむを得ず投与する際は授乳を中止すること［ヒト母乳中への移行については不明である］。

	分類
FDA：Pregnancy Category	C（2013年3月）
オーストラリアの分類 （An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）	D（2012年4月）

FDA：Pregnancy Category

C：Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

オーストラリアの分類

（An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）

D：Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

【使用上の注意】「小児等への投与」

小児等に対する安全性は確立していない［使用経験がない］。

出典	
米国の添付文書 （2013 年 3 月）	Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.
英国の SPC （2012 年 8 月）	Paediatric population: The safety and efficacy of AVONEX in adolescents aged 12 to 16 years have not yet been established. Currently available data are described in section 4.8 and 5.1 but no recommendation on a posology can be made. The safety and efficacy of AVONEX in children below 12 years of age have not yet been established. No data are available.

ＸⅢ．備考

その他の関連資料

該当資料なし

バイオジェン・パートナーコール

0120-560-086

午前9：00〜午後5：00
（祝祭日、会社休日を除く月曜から金曜日まで）

ホームページ：www.biogen.co.jp

製造販売元

バイオジェン・ジャパン株式会社

〒103-0027 東京都中央区日本橋一丁目4番1号

AVP004MD1506